

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-211822

(43)公開日 平成6年(1994)8月2日

(51)Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

FI

技術表示箇所

C 0 7 D 301/26

C 0 7 B 53/00

// C 0 7 D 303/08

C 7419-4H

審査請求 未請求 請求項の数3 OL (全 6 頁)

(21)出願番号 特願平5-4794

(22)出願日 平成5年(1993)1月14日

(71)出願人 000108993

ダイソー株式会社

大阪府大阪市西区江戸堀1丁目10番8号

(72)発明者 三上 雅史

兵庫県尼崎市武庫の里2丁目7-2-402

(72)発明者 竹中 圭司

兵庫県尼崎市大島2丁目35-5

(72)発明者 笠井 尚哉

大阪府泉南郡熊取町大久保1070-87

(74)代理人 弁理士 門多 透

(54)【発明の名称】 光学活性エビクロルヒドリンの製造法

(57)【要約】

【構成】 光学活性な2, 3-ジクロロ-1-プロパノールとアルカリ水溶液とを100 Torr以下の減圧下で攪拌しつつ反応させ、生成する光学活性エビクロルヒドリンを反応系外に留出させる。

【効果】 光学活性エビクロルヒドリンを高収率かつ光学純度を損なうことなく大量に製造できる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 光学活性な2, 3-ジクロロ-1-プロパノールとアルカリ水溶液とを100 Torr以下の減圧下で攪拌しつつ反応させて生成する光学活性エピクロロヒドリンを反応系外に留出せしめることを特徴とする光学活性エピクロロヒドリンの製造法。

【請求項2】 アルカリ水溶液がアルカリ金属水酸化物の水溶液である請求項1に記載の光学活性エピクロロヒドリンの製造法。

【請求項3】 光学活性な2, 3-ジクロロ-1-プロパノールとして水との混合液を用いることを特徴とする請求項1又は2に記載の光学活性エピクロロヒドリンの製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は光学活性な医薬品等の製造に有用な光学活性エピクロロヒドリンの製造法に関する。

【0002】

【従来の技術と発明が解決しようとする課題】 近年、医薬品の光学活性化が急速に進行しつつあり、その中でもβ-ブロッカーと呼ばれる一群の不整脈治療剤、血圧降下剤は、その多くがエピクロロヒドリンを原料として製造できることから、光学活性エピクロロヒドリンの重要性が増してきており、需要も漸増している。例えば、特開平4-198175号公報ではアテノロールの製造に、また、Chem. Pharm. Bull., 38, 2092-6 (1990)ではニブラジオールの製造に光学活性エピクロロヒドリンが用いられている。

【0003】 従来、比較的光学純度の良い光学活性エピクロロヒドリンを製造するには、D-マンニトール由来の不斉炭素を利用する方法 (J. Org. Chem., 43, 4876-8 (1978).)や、酵素法によって得られた光学活性な2, 3-ジクロロ-1-プロパノール (特開昭61-132196号公報、特開平3-180197号公報)を大気圧下、アルカリによって脱塩化水素する方法 (特開昭62-6697号公報、特開平3-180196号公報)等が用いられてきた。

【0004】 しかしながら上記の方法には、工業的にエピクロロヒドリンを製造するに当たり、スケールアップを行うことを考えるといくつかの問題点があった。すなわち、前者においては、以下の3点が挙げられる。

- 1) 工程が煩雑で長い。
- 2) 用いる試剤が高価である。
- 3) 毒性の有る四酢酸鉛を多量に用いる必要があり危険である。

【0005】 また、後者においては、以下の3点が挙げられる。

- 1) 光学活性エピクロロヒドリンのラセミ化は系中に塩化物イオンが存在することにより1, 3-ジクロロ-2

ープロパノールを経て進行すると考えられるが、スケールアップを行うと一般に反応時間が長くなる傾向にあり、エピクロロヒドリンと塩化物イオンの接触時間が長くなることによるラセミ化の進行が助長される。それと同時に、アルカリの水への溶解熱と遊離する塩化水素との中和熱により温度制御が困難となり、その結果、エピクロロヒドリンと塩化物イオンの反応速度が増大し、さらにラセミ化を招くこととなる。

2) 生成する塩の濾別工程と分液後の乾燥工程 (塩化物イオンの濃度をできるだけ低くし、ラセミ化を防ぐため)における塩や乾燥剤へのエピクロロヒドリンの吸着、および分液後も残存するアルカリと生成したエピクロロヒドリンとの副反応により収率が低下するため、反応終了後にジエチルエーテル、ジクロロメタン等の低沸点溶媒でエピクロロヒドリンを抽出する必要がある。しかしながら、工業的にはジエチルエーテルやジクロロメタン等の低沸点溶媒を使用することは、換気や排水処理の煩雑さを考えると困難である。また、ジエチルエーテルは引火点も低く、危険性も大きい。その点を踏まえ、実際に溶媒抽出を行わずにエピクロロヒドリンを製造してみると、収率はわずか33%に低下し、特開平3-180196号公報の84%と比べるとその差は歴然としている。

3) 上記1)に述べた様に反応温度の制御が困難となると、アルカリがアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物の場合、生成したエピクロロヒドリンとアルカリが反応して3-クロロ-1, 2-プロパンジオール、さらにグリシドール、グリセリンへと副反応が進行し、エピクロロヒドリンの収率が低下する。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者らはこのような状況に鑑み、鋭意検討を重ねた結果、収率良く、しかも光学純度を低下させることなくエピクロロヒドリンを製造する方法を見だし、本発明を完成したものである。

【0007】 すなわち本発明は、光学活性な2, 3-ジクロロ-1-プロパノールとアルカリ水溶液とを100 Torr以下の減圧下で攪拌しつつ反応させて生成する光学活性エピクロロヒドリンを反応系外に留出せしめることを特徴とする光学活性エピクロロヒドリンの製造法である。

【0008】 反応に用いられるアルカリ水溶液としては、アルカリ金属の水酸化物 (例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム)、アルカリ金属の炭酸塩 (例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム)が挙げられる。これらのうちでアルカリ金属の水酸化物が好ましく、それらの中でも水酸化ナトリウムと水酸化カリウムが特に好ましい。

【0009】 ここで用いられるアルカリ水溶液の濃度は重量%で5~50%が好ましく、より好ましくは10~40%である。5%より低濃度であると反応時間が長く

なってラセミ化の一因となり、50%より高濃度であると粘度が上昇し、攪拌が困難となる。

【0010】また、反応に用いられるアルカリの使用量は、光学活性2, 3-ジクロロ-1-プロパノール1モルに対して0.5モル以上が好ましく、より好ましくは1.1~1.6モルである。2, 3-ジクロロ-1-プロパノールに対して十分な量のアルカリを使用せずに2, 3-ジクロロ-1-プロパノールが残存した場合は、2, 3-ジクロロ-1-プロパノールを適当な溶媒（例えばクロロホルム）で抽出して回収すれば再利用できる。

【0011】本反応を行う際の圧力は100 Torr以下であり、好ましくは5~80 Torrである。100 Torrより高い圧力では反応温度が55℃を越え、ラセミ化が進行する。

【0012】本発明においては光学活性2, 3-ジクロロ-1-プロパノールに直接アルカリ水溶液を添加してもよいが、光学活性2, 3-ジクロロ-1-プロパノールと水との混合液にアルカリ水溶液を添加してもよい。この場合、2, 3-ジクロロ-1-プロパノールと水との混合比は特に限定されないが、2, 3-ジクロロ-1-プロパノール5~99.9重量%に対し水95~0.1重量%の範囲が好ましい。またアルカリ水溶液に光学活性2, 3-ジクロロ-1-プロパノール又はその水との混合液を添加してもよく、両者を同時に滴下反応させてもよい。

【0013】本反応は通常2~24時間で終了し、留出した光学活性エピクロヒドリンは蒸留により精製される。

【0014】

【実施例】以下、参考例、実施例、比較例により本発明を具体的に説明する。例中組成%はいずれも重量基準である。なお、光学活性2, 3-ジクロロ-1-プロパノールおよび光学活性エピクロヒドリンの諸物性の測定方法は次の通りである。

(1) 旋光度

日本分光製DIP-360型旋光計により測定した。

(2) 光学純度

ガスクロマトグラムの面積比により決定した。

ガスクロマトグラフ：島津製作所製ガスクロマトグラフ GC-14A

カラム：長さ30m、内径0.25mmキャピラリーカラム

キラル相：Cobalt(II)-bis-[(1R)-3-(heptafluorobutyl)camphorate] in SE-54

データ処理装置：島津製作所製クロマトバックC-R5A

(3) 化学純度

ガスクロマトグラムの面積比により決定した。

ガスクロマトグラフ：島津製作所製ガスクロマトグラフ

GC-9A

カラム：長さ2m、内径3mmガラスカラム

充填剤：Unipore HPにPEG-20Mを5wt%担持したもの

データ処理装置：島津製作所製クロマトバックC-R5A

【0015】参考例1

(S)-(-)-2, 3-ジクロロ-1-プロパノールの製造

特開昭61-132196号公報に記載の方法に従い、R-(+)-2, 3-ジクロロ-1-プロパノール資化能を有するシュドモナス属に属する細菌を使用して、光学純度99%e.e.以上、化学純度98.2%以上の(S)-(-)-2, 3-ジクロロ-1-プロパノールを製造した。

【0016】参考例2

(R)-(+)-2, 3-ジクロロ-1-プロパノールの製造

特開平3-180196号公報に記載の方法に従い、S-(-)-2, 3-ジクロロ-1-プロパノール資化能を有するアルカリゲネス属に属する細菌を使用して、光学純度99%e.e.以上、化学純度98.2%以上の(R)-(+)-2, 3-ジクロロ-1-プロパノールを製造した。

【0017】実施例1-1

(R)-(-)-エピクロヒドリンの製造

参考例1で得られた(S)-(-)-2, 3-ジクロロ-1-プロパノール（光学純度99.9%e.e.以上）200g（1.55mol）を容量500mlの三口フラスコに入れた。この三口フラスコに、ジムロート冷却管とつながる水分定量受器（目盛り容器10ml）、容量300mlの滴下漏斗、温度計およびマグネチックスターラー攪拌子を装着した。滴下漏斗には、36%水酸化ナトリウム水溶液224g（2.02mol）を入れた。ジムロートには0℃の冷却液を送液、循環させた。水浴（水温50℃）で加熱しながら攪拌し、アスピレーターにて内圧が40Torrとなるように調圧後、36%水酸化ナトリウム水溶液を150分で滴下した。その間、生成したエピクロヒドリンは水と共沸して水分定量受器内に溜り、一定量毎に抜き取っていった。反応温度は40℃前後であり、異常発熱等は観察されなかった。滴下終了後もさらに60分間攪拌を継続した。抜き取ったエピクロヒドリンは126gで化学純度は93%であった。他にグリシドールが1%、2, 3-ジクロロ-1-プロパノールが6%検出された。この粗製物を減圧蒸留で精製し、化学純度99.2%、光学純度99.6%e.e.の(R)-(-)-エピクロヒドリン110gを得た。収率は77%と良好であった。なお、この(R)-(-)-エピクロヒドリンの比旋光度は $[\alpha]_D^{22} - 35.8^\circ$ （c=1、メタノー

ル)であった。

【0018】実施例1-2

(R) - (-) - エピクロルヒドリンの製造

参考例1で得られた(S) - (-) - 2, 3-ジクロロ-1-プロパノール(光学純度99.9% e. e. 以上) 13.11 kg (101.6 mol) を攪拌棒と羽根を備えた容量30 lの四口フラスコに入れた。この四口フラスコにジムロート冷却管とつながる水分定量受器(目盛り容器500 ml)、容量25 lの滴下漏斗および温度計を装着した。滴下漏斗には、36%水酸化ナトリウム水溶液14.7 kg (132.3 mol) を入れた。ジムロートには0℃の冷却液を送液、循環させた。水浴(水温50℃)で加熱しながら攪拌し、真空ポンプにて内圧が20 Torrとなるように調圧後、36%水酸化ナトリウム水溶液を7時間で滴下した。その間、生成したエピクロルヒドリンは水と共沸して水分定量受器内に溜り、一定量毎に抜き取っていった。反応温度は27℃前後であり、異常発熱等は観察されなかった。滴下終了後もさらに60分間攪拌を継続した。抜き取ったエピクロルヒドリンは8.57 kgで化学純度は93%であった。他にグリシドールが1%、2, 3-ジクロロ-1-プロパノールが5%検出された。この粗製物を減圧蒸留で精製し、化学純度99.3%、光学純度99.5% e. e. の(R) - (-) - エピクロルヒドリン7.78 kgを得た。収率は83%と良好であった。なお、この(R) - (-) - エピクロルヒドリンの比旋光度は $[\alpha]_D^{22} - 35.8^\circ$ (c=1, メタノール)であった。

【0019】実施例1-3

(R) - (-) - エピクロルヒドリンの製造

24%水酸化カリウム水溶液475 g (2.03 mol) を攪拌棒と羽根を備えた容量500 mlの四口フラスコに入れた。この四口フラスコに、ジムロート冷却管とつながる水分定量受器(目盛り容器10 ml)、容量25 lの滴下漏斗および温度計を装着した。滴下漏斗には、参考例1で得られた(S) - (-) - 2, 3-ジクロロ-1-プロパノール(光学純度99.9% e. e. 以上) 200 g (1.55 mol) を入れた。ジムロートには0℃の冷却液を送液、循環させた。水浴(水温50℃)で加熱しながら攪拌し、アスピレーターにて内圧が25 Torrとなるように調圧後、(S) - (-) - 2, 3-ジクロロ-1-プロパノールを2時間で滴下した。その間、生成したエピクロルヒドリンは水と共沸して水分定量受器内に溜り、一定量毎に抜き取っていった。反応温度は29℃前後であり、異常発熱等は観察されなかった。滴下終了後もさらに30分間攪拌を継続した。抜き取ったエピクロルヒドリンは125 gで化学純度は96%であった。他に2, 3-ジクロロ-1-プロパノールが3%検出された。この粗製物を減圧蒸留で精製し、化学純度99.7%、光学純度99.4% e.

e. の(R) - (-) - エピクロルヒドリン119 gを得た。収率は83%と良好であった。なお、この(R) - (-) - エピクロルヒドリンの比旋光度は $[\alpha]_D^{22} - 35.7^\circ$ (c=1.0, メタノール)であった。

【0020】実施例1-4

(R) - (-) - エピクロルヒドリンの製造

参考例1で得られた(S) - (-) - 2, 3-ジクロロ-1-プロパノール(光学純度99.3% e. e.) 182.5 g (1.41 mol) と水17.5 gを混合し(2, 3-ジクロロ-1-プロパノールの混合比率は91.3%)、容量1 lの三口フラスコに入れた。この三口フラスコに、ジムロート冷却管とつながる水分定量受器(目盛り容器10 ml)、容量500 mlの滴下漏斗、温度計およびマグネチックスターラー攪拌子を装着した。滴下漏斗には、30%水酸化ナトリウム水溶液263 g (1.97 mol) を入れた。ジムロートには0℃の冷却液を送液、循環させた。水浴(水温50℃)で加熱しながら攪拌し、アスピレーターにて内圧が30 Torrとなるように調圧後、30%水酸化ナトリウム水溶液を2時間で滴下した。その間、生成したエピクロルヒドリンは水と共沸して水分定量受器内に溜り、一定量毎に抜き取っていった。反応温度は35℃前後であり、異常発熱等は観察されなかった。滴下終了後もさらに60分間攪拌を継続した。抜き取ったエピクロルヒドリンは105.2 gで化学純度は92%であった。他にグリシドールが1%、2, 3-ジクロロ-1-プロパノールが6%検出された。この粗製物を減圧蒸留で精製し、化学純度99.1%、光学純度98.7% e. e. の

(R) - (-) - エピクロルヒドリン100.6 gを得た。収率は77%と良好であった。なお、この(R) - (-) - エピクロルヒドリンの比旋光度は $[\alpha]_D^{22} - 35.5^\circ$ (c=1, メタノール)であった。

【0021】実施例2-1

(S) - (+) - エピクロルヒドリンの製造

参考例2で得られた(R) - (+) - 2, 3-ジクロロ-1-プロパノール(光学純度99.1% e. e.) 200 g (1.55 mol) を容量500 mlの三口フラスコに入れた。この三口フラスコに、ジムロート冷却管とつながる水分定量受器(目盛り容器10 ml)、容量300 mlの滴下漏斗、温度計およびマグネチックスターラー攪拌子を装着した。滴下漏斗には、30%水酸化カリウム水溶液377 g (2.02 mol) を入れた。ジムロートには0℃の冷却液を送液、循環させた。水浴(水温50℃)で加熱しながら攪拌し、アスピレーターにて内圧が100 Torrとなるように調圧後、30%水酸化カリウム水溶液を180分で滴下した。その間、生成したエピクロルヒドリンは水と共沸して水分定量受器内に溜り、一定量毎に抜き取っていった。反応温度は54℃前後であり、異常発熱等は観察されなかった。滴下終了後もさらに60分間攪拌を継続した。抜き取った

エビクロルヒドリンは140gで化学純度は91%であった。他にグリシドールが1%、2, 3-ジクロロ-1-プロパノールが7%検出された。この粗製物を減圧蒸留で精製し、化学純度99.0%、光学純度97.4% e. e. の (S) - (+) - エビクロルヒドリン115gを得た。収率は80%と良好であったが、光学純度はやや低下した。なお、この (S) - (+) - エビクロルヒドリンの比旋光度は $[\alpha]_D^{22} + 35.5^\circ$ ($c=1$ 、メタノール) であった。

【0022】実施例2-2

(S) - (+) - エビクロルヒドリンの製造

参考例2で得られた (R) - (+) - 2, 3-ジクロロ-1-プロパノール (光学純度99.1% e. e.) 84.5g (0.66mol) と水925gを混合し

(2, 3-ジクロロ-1-プロパノールの混合比率は8.4%)、容量2000mlの三口フラスコに入れた。この三口フラスコに、ジムロート冷却管とつながる水分定量受器 (目盛り容器10ml)、容量300mlの滴下漏斗、温度計およびマグネチックスターラー攪拌子を装着した。滴下漏斗には、48%水酸化ナトリウム水溶液70.3g (0.84mol) を入れた。ジムロートには0℃の冷却液を送液、循環させた。水浴 (水温50℃) で加熱しながら攪拌し、アスピレーターにて内圧が50 Torrとなるように調圧後、48%水酸化ナトリウム水溶液を90分で滴下した。その間、生成したエビクロルヒドリンは水と共沸して水分定量受器内に溜り、一定量毎に抜き取っていった。反応温度は37℃前後であり、異常発熱等は観察されなかった。滴下終了後もさらに60分間攪拌を継続した。抜き取ったエビクロルヒドリンは64.2gで化学純度は88%であった。他にグリシドールが2%、2, 3-ジクロロ-1-プロパノールが9%検出された。この粗製物を減圧蒸留で精製し、化学純度99.1%、光学純度98.2% e. e. の (S) - (+) - エビクロルヒドリン53.6gを得た。収率は88%と良好であった。なお、この (S) - (+) - エビクロルヒドリンの比旋光度は $[\alpha]_D^{22} + 35.8^\circ$ ($c=1$ 、メタノール) であった。

【0023】実施例2-3

(S) - (+) - エビクロルヒドリンの製造

容量500mlの四口フラスコに、水100gを入れた。この四口フラスコに、ジムロート冷却管とつながる水分定量受器 (目盛り容器10ml)、容量300mlの滴下漏斗を2個、温度計およびマグネチックスターラー攪拌子を装着した。滴下漏斗には、それぞれ参考例2で得られた (R) - (+) - 2, 3-ジクロロ-1-プロパノール (光学純度99.8% e. e.) 200g (1.55mol) と36%水酸化ナトリウム水溶液24g (2.02mol) を入れた。ジムロートには0℃の冷却液を送液、循環させた。水浴 (水温50℃) で

加熱しながら攪拌し、アスピレーターにて内圧が28 Torrとなるように調圧後、36%水酸化ナトリウム水溶液と (R) - (+) - 2, 3-ジクロロ-1-プロパノールを同時に同じ割合で2時間かけて滴下した。その間、生成したエビクロルヒドリンは水と共沸して水分定量受器内に溜り、一定量毎に抜き取っていった。反応温度は31℃前後であり、異常発熱等は観察されなかった。滴下終了後もさらに30分間攪拌を継続した。抜き取ったエビクロルヒドリンは135gで化学純度は95%であった。他に2, 3-ジクロロ-1-プロパノールが4%検出された。この粗製物を減圧蒸留で精製し、化学純度99.6%、光学純度99.2% e. e. の (S) - (+) - エビクロルヒドリン130gを得た。収率は91%と良好であった。なお、この (S) - (+) - エビクロルヒドリンの比旋光度は $[\alpha]_D^{22} + 36.3^\circ$ ($c=1$ 、メタノール) であった。

【0024】実施例2-4

(S) - (+) - エビクロルヒドリンの製造

参考例2で得られた (R) - (+) - 2, 3-ジクロロ-1-プロパノール (光学純度99.5% e. e.) 10.9kg (84.5mol) と水1.5kgを混合し (2, 3-ジクロロ-1-プロパノールの混合比率は87.9%)、攪拌棒と羽根を備えた容量30lの四口フラスコに入れた。この四口フラスコに、ジムロート冷却管とつながる水分定量受器 (目盛り容器500ml)、容量25lの滴下漏斗および温度計を装着した。滴下漏斗には、36%水酸化ナトリウム水溶液12.2kg (109.8mol) を入れた。ジムロートには0℃の冷却液を送液、循環させた。水浴 (水温50℃) で加熱しながら攪拌し、真空ポンプにて内圧が17 Torrとなるように調圧後、36%水酸化ナトリウム水溶液を8時間で滴下した。その間、生成したエビクロルヒドリンは水と共沸して水分定量受器内に溜り、一定量毎に抜き取っていった。反応温度は25℃前後であり、異常発熱等は観察されなかった。滴下終了後もさらに30分間攪拌を継続した。抜き取ったエビクロルヒドリンは6.62kgで化学純度は92%であった。他にグリシドールが1%、2, 3-ジクロロ-1-プロパノールが7%検出された。この粗製物を減圧蒸留で精製し、化学純度99.3%、光学純度98.9% e. e. の (S) - (+) - エビクロルヒドリン6.35kgを得た。収率は81%と良好であった。なお、この (S) - (+) - エビクロルヒドリンの比旋光度は $[\alpha]_D^{22} + 36.2^\circ$ ($c=1$ 、メタノール) であった。

【0025】比較例1

(R) - (-) - エビクロルヒドリンの製造

参考例1で得られた (S) - (-) - 2, 3-ジクロロ-1-プロパノール (光学純度99.5% e. e.) 14.55kg (112.8mol) を攪拌棒と羽根を備えた容量30lの四口フラスコに入れた。この四口フラス

スコに、25 lの滴下漏斗、温度計およびマグネチックスターラー攪拌子を装着した。滴下漏斗には、36%水酸化ナトリウム水溶液16.3 kg (146.7 mol)を入れた。水浴(水温20℃)中で内温が25℃を越えないように注意しながら攪拌し、大気圧下、36%水酸化ナトリウム水溶液を5時間で滴下した。反応温度は20~25℃であり、異常発熱等は観察されなかった。滴下終了後もさらに60分間攪拌を継続した。析出した塩化ナトリウムを濾過して除き、濾液を分液して6.44 kgの有機層を得た。この有機層にはエピクロルヒドリンが73%含まれていた。この有機層を硫酸マ*

*グネシウム0.6 kgで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過して除くと5.20 kgになった。減圧蒸留で精製し、化学純度99.7%、光学純度98.2% e. e. の(R)-(-)-エピクロルヒドリン3.47 kgを得た。収率は33%と極めて悪かった。なお、この(R)-(-)-エピクロルヒドリンの比旋光度は $[\alpha]_D^{22} - 35.3^\circ$ (c=1, メタノール)であった。

【0026】実施例と比較例の結果を表1にまとめる。

【0027】

【表1】

実施例	圧力 (Torr)	温度 (℃)	アルカリ	光学純度(% e. e.)		収率 (%)
				原料	製品	
1-1	40	40	NaOH	>99.9	99.6	77
1-2	20	27	NaOH	>99.9	99.5	83
1-3	25	29	KOH	>99.9	99.4	83
1-4	30	35	NaOH	99.3	98.7	77
2-1	100	54	KOH	99.1	97.4	80
2-2	50	37	NaOH	99.1	98.2	88
2-3	28	31	NaOH	99.8	99.2	91
2-4	17	25	NaOH	99.5	98.9	81
比較例	760	25	NaOH	99.5	98.2	33

【0028】

【発明の効果】以上の実施例、比較例に示したように、本発明によれば光学活性エピクロルヒドリンは生成すると同時に系外に取り出されるため、塩化物イオンによるラセミ化やアルカリによる副反応は起らず、生成する塩の濾別工程はもちろん乾燥工程も不必要となり、蒸留に

よる精製のみで高純度の光学活性エピクロルヒドリンを製造することができる。すなわち光学活性エピクロルヒドリンを高収率で、かつ光学純度を損なうことなく大きなスケールで製造することが可能となるので多数の光学活性医薬品の製造に大量に供給することができる。

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-211822

(43)Date of publication of application : 02.08.1994

(51)Int.Cl.

C07D301/26
C07B 53/00
// C07D303/08

(21)Application number : 05-004794

(71)Applicant : DAISO CO LTD

(22)Date of filing : 14.01.1993

(72)Inventor : MIKAMI MASAFUMI
TAKENAKA KEIJI
KASAI NAOYA

(54) PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE EPICHLOROHYDRIN

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a producing method capable of producing an optically active epichlorohydrin in high yield and large amounts without impairing optical purity.

CONSTITUTION: An optically active 2,3-dichloro-1-propanol is made to react with an alkali aqueous solution while stirring under reduced pressure of ≤ 100 Torr and the resultant optically active epichlorohydrin is distilled out of the reactional system.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 27.03.1997

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2894134

[Date of registration] 05.03.1999

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The manufacturing method of the optical-activity epichlorohydrin characterized by making the optical-activity epichlorohydrin which is made to react, stirring optical activity 2, 3-dichloro-1-propanol, and alkali solution under reduced pressure of 100 or less Torrs, and is generated distill out of the system of reaction.

[Claim 2] The manufacturing method of the optical-activity epichlorohydrin according to claim 1 whose alkaline-water solution is the solution of an alkali-metal hydroxide.

[Claim 3] The manufacturing method of the optical-activity epichlorohydrin according to claim 1 or 2 characterized by using mixed liquor with water as optical activity 2 and 3-dichloro-1-propanol.

[Translation done.]

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] this invention relates to the manufacturing method of optical-activity epichlorohydrin useful to manufacture of optical activity medical supplies etc.

[0002]

[Description of the Prior Art] a group which optical-activity-ization of medical supplies is advancing quickly in recent years, and is called beta-blocker also in it -- since the many can manufacture epichlorohydrin as a raw material, the antiarrhythmic and the antihypertensive are gaining in the importance of optical-activity epichlorohydrin, and need is also increasing them gradually. For example, at JP, 4-198175, A, it is Chem. Pharm. Bull., 38, and 2092-6 (1990) to manufacture of atenolol again. Optical-activity epichlorohydrin is then used for manufacture of a NIPURA diol.

[0003] For manufacturing optical-activity epichlorohydrin with optical purity sufficient former comparatively The method (J. Org. Chem., 43, 4876-8. (1978)) of using the asymmetrical carbon of D-mannitol origin, optical activity 2 obtained by enzymatic process; the method (JP, 62-6697, A, JP, 3-180196, A) of carrying out dehydrochlorination of the 3-dichloro-1-propanol (JP, 61-132196, A, JP, 3-180197, A) by alkali under atmospheric pressure, etc. have been used.

[0004] However, there was a trouble of the flume shoes which consider performing a scale-up in the above-mentioned method in manufacturing epichlorohydrin industrially. That is, the following three points are mentioned in the former.

- 1) A process is complicated and long.
- 2) The agent to be used is expensive.
- 3) It is necessary to use a lead tetraacetate with toxicity so much, and is risk.

[0005] Moreover, the following three points are mentioned in the latter.

1) Although it is thought that racemization of optical-activity epichlorohydrin advances through 1 and 3-dichloro-2-propanol when a chloride ion exists in a system, when a scale-up is performed, it is in the inclination for reaction time to become long generally, and the contact time of epichlorohydrin and a chloride ion is long, and advance of racemization by the bird clapper is promoted. Simultaneously with it, a temperature control becomes difficult with the heat of neutralization of the heat of dissolution to the water of alkali, and the separating hydrogen chloride, consequently the reaction rate of epichlorohydrin and a chloride ion will increase, and racemization will be caused further.

2) In order for yield to fall according to the adsorption of epichlorohydrin to the salt and drying agent in the process according to ** of the salt to generate, and the dryness process after liquid separation (in order to make concentration of a chloride ion as low as possible and to prevent racemization), and the side reaction of the alkali to which after liquid separation remains, and the generated epichlorohydrin, low-boiling point solvents, such as diethylether and a dichloromethane, need to extract epichlorohydrin after a reaction end. However, considering the complicatedness of ventilation or waste water treatment, it is difficult to use low-boiling point solvents, such as diethylether and a dichloromethane, industrially. Moreover, the flash point of diethylether is also low and its danger is also large. If epichlorohydrin is manufactured based on

the point, without actually performing a solvent extraction, yield falls to only 33% and the difference is made clear compared with 84% of JP,3-180196,A.

3) the epichlorohydrin and alkali which were generated when control of reaction temperature became difficult and alkali was the hydroxide of alkali metal or alkaline earth metal, as stated to the above 1 — reacting — 3-chloro-1 and 2-propanediol — side reaction advances to a glycidol and a glycerol further, and the yield of epichlorohydrin falls

[0006]

[Means for Solving the Problem] As a result of repeating examination wholeheartedly in view of such a situation, the yield of this invention persons is good, and they find out the method of manufacturing epichlorohydrin, without moreover reducing optical purity, and complete this invention.

[0007] That is, this invention is the manufacturing method of the optical-activity epichlorohydrin characterized by making the optical-activity epichlorohydrin which is made to react, stirring optical activity 2, 3-dichloro-1-propanol, and alkali solution under reduced pressure of 100 or less Torrs, and is generated distill out of the system of reaction.

[0008] As alkali solution used for a reaction, the hydroxide (for example, a sodium hydroxide, a potassium hydroxide) of alkali metal and the carbonate (for example, a sodium carbonate, potassium carbonate) of alkali metal are mentioned. The hydroxide of alkali metal is [among these] desirable, and a sodium hydroxide and especially a potassium hydroxide are desirable also in them.

[0009] 5 - 50% of the concentration of the alkali solution used here is desirable at weight %, and it is 10 - 40% more preferably. Reaction time becomes it long that it is low concentration, and it becomes the cause of racemization, and from 50%, viscosity rises that it is high concentration and stirring becomes difficult from 5%.

[0010] Moreover, the amount of the alkali used used for a reaction has desirable 0.5 mols or more to optical activity 2 and one mol of 3-dichloro-1-propanol, and is 1.1-1.6 mols more preferably. It is reusable if a suitable solvent (for example, chloroform) extracts and recovers 2 and 3-dichloro-1-propanol when 2 and 3-dichloro-1-propanol remains without using sufficient quantity of alkali to 2 and 3-dichloro-1-propanol.

[0011] The pressure at the time of performing this reaction is 100 or less Torrs, and is 5 - 80Torr preferably. By the pressure higher than 100Torr(s), reaction temperature exceeds 55 degrees C and racemization advances.

[0012] Although direct alkali solution may be added to optical activity 2 and 3-dichloro-1-propanol in this invention, you may add alkali solution into the mixed liquor of optical activity 2, 3-dichloro-1-propanol, and water. In this case, although especially the mixing ratio of 2 and 3-dichloro-1-propanol and water is not limited, the range of 95 - 0.1 % of the weight of water is desirable to 5 - 99.9 % of the weight of 2 and 3-dichloro-1-propanol. Moreover, mixed liquor with optical activity 2, 3-dichloro-1-propanol, or its water may be added in alkali solution, and the dropping reaction of both may be carried out simultaneously.

[0013] This reaction is usually ended in 2 - 24 hours, and the distilled optical-activity epichlorohydrin is refined by distillation.

[0014]

[Example] Hereafter, the example of reference, an example, and the example of comparison explain this invention concretely. Each composition-among example % is weight criteria. In addition, the measuring method of many physical properties of optical activity 2, 3-dichloro-1-propanol, and optical-activity epichlorohydrin is as follows.

(1) It measured with the DIP-360 type polarimeter made from angle-of-rotation day duty light.

(2) The surface ratio of an optical-purity gas chromatogram determined.

gas-chromatograph: — Shimadzu gas-chromatograph GC-14A column: — length [of 30m], and bore capillary-column [of 0.25mm] chiral phase:Cobalt(II)-bis- [(1R)-3-(heptafluorobutyl) camphorate] in SE-54 data-processor: — the surface ratio of the degree gas chromatogram of Shimadzu chromatography pack C-R5A(3) chemical pure determined

gas-chromatograph: — Shimadzu gas-chromatograph GC-9A column: — a length of 2m, and bore glass-column bulking agent [of 3mm]:Uniport HP — PEG-20M — 5wt(s)% — supported

thing data-processor: -- Shimadzu chromatography pack C-R5A [0015] The bacteria belonging to *Pseudomonas* which have R-(+)-2 and 3-dichloro-1-propanol utilization ability according to the method of a publication in manufacture JP,61-132196,A of example of reference 1(S)-(-)-2 and 3-dichloro-1-propanol are used. (S)-(-)-2 of the 98.2% or more of the degrees of chemical pure and 3-dichloro-1-propanol were manufactured more than 99% [of optical purity] e.e. [0016] The bacteria belonging to *Alcaligenes* which have S-(-)-2 and 3-dichloro-1-propanol utilization ability according to the method of a publication in manufacture JP,3-180196,A of example of reference 2(R)-(+)-2 and 3-dichloro-1-propanol are used. (R)-(+)-2 of the 98.2% or more of the degrees of chemical pure and 3-dichloro-1-propanol were manufactured more than 99% [of optical purity] e.e.

[0017] (S)-(-)-2 and 3-dichloro-1-propanol (more than 99.9% [of optical purity] e.e.) 200g (1.55 mols) obtained in the example 1 of manufacture reference of example 1-1(R)-(-)-epichlorohydrin was put into the three necked flask with a capacity of 500ml. This three necked flask was equipped with the moisture fixed quantity receiver (10ml of graduation containers) connected with a Dimroth condenser, the tap funnel with a capacity of 300ml, the thermometer, and the magnetic stirrer stirring child. 224g (2.02 mols) of sodium-hydroxide solution was put into the tap funnel 36%. Dimroth was made to send and circulate through the 0-degree C coolant. It stirred heating by water bath (water temperature of 50 degrees C), and sodium-hydroxide solution was dropped in 150 minutes 36% after pressure regulation so that internal pressure might serve as 40Torr(s) with an aspirator. In the meantime, azeotropy of the generated epichlorohydrin was carried out to water, it collected in the moisture fixed quantity receiver, and was sampled for every constant rate. Reaction temperature is before and after 40 degrees C, and unusual generation of heat etc. was not observed. After the dropping end continued stirring for 60 more minutes. The degree of chemical pure of the sampled epichlorohydrin was 93% in 126g. Otherwise, 2 and 3-dichloro-1-propanol was detected for the glycidol 6% 1%. This crude object was refined by vacuum distillation, and (R)-(-)-epichlorohydrin 110g of the 99.2% of the degrees of chemical pure and 99.6% [of optical purity] e.e. was obtained. Yield was as good as 77%. In addition, specific rotation of this (R)-(-)-epichlorohydrin was $[\alpha]_D^{22}$ -35.8 degree (c= 1, methanol).

[0018] (S)-(-)-2 and 3-dichloro-1-propanol (more than 99.9% [of optical purity] e.e.) 13.11kg (101.6 mols) obtained in the example 1 of manufacture reference of example 1-2(R)-(-)-epichlorohydrin was put into the four-lot flask with an equipped with the stirring rod and the wing capacity of 30l. This four-lot flask was equipped with the moisture fixed quantity receiver (500ml of graduation containers), the tap funnel with a capacity of 25l., and thermometer which are connected with a Dimroth condenser. 14.7kg (132.3 mols) of sodium-hydroxide solution was put into the tap funnel 36%. Dimroth was made to send and circulate through the 0-degree C coolant. It stirred heating by water bath (water temperature of 50 degrees C), and sodium-hydroxide solution was dropped 36% in 7 hours after pressure regulation so that internal pressure might serve as 20Torr(s) with a vacuum pump. In the meantime, azeotropy of the generated epichlorohydrin was carried out to water, it collected in the moisture fixed quantity receiver, and was sampled for every constant rate. Reaction temperature is before and after 27 degrees C, and unusual generation of heat etc. was not observed. After the dropping end continued stirring for 60 more minutes. The degree of chemical pure of the sampled epichlorohydrin was 93% in 8.57kg. Otherwise, 2 and 3-dichloro-1-propanol was detected for the glycidol 5% 1%. This crude object was refined by vacuum distillation, and (R)-(-)-epichlorohydrin 7.78kg of the 99.3% of the degrees of chemical pure and 99.5% [of optical purity] e.e. was obtained. Yield was as good as 83%. In addition, specific rotation of this (R)-(-)-epichlorohydrin was $[\alpha]_D^{22}$ -35.8 degree (c= 1, methanol).

[0019] 475g (2.03 mols) of 24% potassium-hydroxide solution of manufactures of example 1-3 (R)-(-)-epichlorohydrin was put into the four-lot flask with an equipped with the stirring rod and the wing capacity of 500ml. This four-lot flask was equipped with the moisture fixed quantity receiver (10ml of graduation containers), the tap funnel with a capacity of 25l., and thermometer which are connected with a Dimroth condenser. (S)-(-)-2 and 3-dichloro-1-propanol (more than 99.9% [of optical purity] e.e.) 200g (1.55 mols) obtained in the example 1 of reference was put

into the tap funnel. Dimroth was made to send and circulate through the 0-degree C coolant. It stirred heating by water bath (water temperature of 50 degrees C), and (S)-(-)-2 and 3-dichloro-1-propanol was dropped in 2 hours after pressure regulation so that internal pressure might serve as 25Torr(s) with an aspirator. In the meantime, azeotropy of the generated epichlorohydrin was carried out to water, it collected in the moisture fixed quantity receiver, and was sampled for every constant rate. Reaction temperature is before and after 29 degrees C, and unusual generation of heat etc. was not observed. After the dropping end continued stirring for 30 more minutes. The degree of chemical pure of the sampled epichlorohydrin was 96% in 125g. Otherwise, 2 and 3-dichloro-1-propanol was detected 3%. This crude object was refined by vacuum distillation, and (R)-(-)-epichlorohydrin 119g of the 99.7% of the degrees of chemical pure and 99.4% [of optical purity] e.e. was obtained. Yield was as good as 83%. In addition, specific rotation of this (R)-(-)-epichlorohydrin was $[\alpha]_D^{22} -35.7$ degree ($c = 1.0$, methanol).

[0020] (S)-(-)-2 and 3-dichloro-1-propanol (optical-purity 99.3%e.e.) 182.5g (1.41 mols) obtained in the example 1 of manufacture reference of example 1-4(R)-(-)-epichlorohydrin and 17.5g of water were mixed (the mixing ratio of 2 and 3-dichloro-1-propanol a rate 91.3%), and it put into the three necked flask of capacity 11. This three necked flask was equipped with the moisture fixed quantity receiver (10ml of graduation containers) connected with a Dimroth condenser, the tap funnel with a capacity of 500ml, the thermometer, and the magnetic stirrer stirring child. 263g (1.97 mols) of sodium-hydroxide solution was put into the tap funnel 30%. Dimroth was made to send and circulate through the 0-degree C coolant. It stirred heating by water bath (water temperature of 50 degrees C), and sodium-hydroxide solution was dropped 30% in 2 hours after pressure regulation so that internal pressure might serve as 30Torr(s) with an aspirator. In the meantime, azeotropy of the generated epichlorohydrin was carried out to water, it collected in the moisture fixed quantity receiver, and was sampled for every constant rate. Reaction temperature is before and after 35 degrees C, and unusual generation of heat etc. was not observed. After the dropping end continued stirring for 60 more minutes. The degree of chemical pure of the sampled epichlorohydrin was 92% in 105.2g. Otherwise, 2 and 3-dichloro-1-propanol was detected for the glycidol 6% 1%. This crude object was refined by vacuum distillation, and (R)-(-)-epichlorohydrin 100.6g of the 99.1% of the degrees of chemical pure and 98.7% [of optical purity] e.e. was obtained. Yield was as good as 77%. In addition, specific rotation of this (R)-(-)-epichlorohydrin was $[\alpha]_D^{22} -35.5$ degree ($c = 1$, methanol).

[0021] (R)-(+)-2 and 3-dichloro-1-propanol (optical-purity 99.1%e.e.) 200g (1.55 mols) obtained in the example 2 of manufacture reference of example 2-1(S)-(+)-epichlorohydrin was put into the three necked flask with a capacity of 500ml. This three necked flask was equipped with the moisture fixed quantity receiver (10ml of graduation containers) connected with a Dimroth condenser, the tap funnel with a capacity of 300ml, the thermometer, and the magnetic stirrer stirring child. 377g (2.02 mols) of potassium-hydroxide solution was put into the tap funnel 30%. Dimroth was made to send and circulate through the 0-degree C coolant. It stirred heating by water bath (water temperature of 50 degrees C), and potassium-hydroxide solution was dropped in 180 minutes 30% after pressure regulation so that internal pressure might serve as 100Torr(s) with an aspirator. In the meantime, azeotropy of the generated epichlorohydrin was carried out to water, it collected in the moisture fixed quantity receiver, and was sampled for every constant rate. Reaction temperature is before and after 54 degrees C, and unusual generation of heat etc. was not observed. After the dropping end continued stirring for 60 more minutes. The degree of chemical pure of the sampled epichlorohydrin was 91% in 140g. Otherwise, 2 and 3-dichloro-1-propanol was detected for the glycidol 7% 1%. This crude object was refined by vacuum distillation, and (S)-(+)-epichlorohydrin 115g of the 99.0% of the degrees of chemical pure and 97.4% [of optical purity] e.e. was obtained. Although yield was as good as 80%, optical purity fell a little. In addition, specific rotation of this (S)-(+)-epichlorohydrin was $[\alpha]_D^{22} +35.5$ degree ($c = 1$, methanol).

[0022] (R)-(+)-2 and 3-dichloro-1-propanol (optical-purity 99.1%e.e.) 84.5g (0.66 mols) obtained in the example 2 of manufacture reference of example 2-2(S)-(+)-epichlorohydrin and 925g of water were mixed (the mixing ratio of 2 and 3-dichloro-1-propanol a rate 8.4%), and it put into the three necked flask with a capacity of 2000ml. This three necked flask was equipped with the

moisture fixed quantity receiver (10ml of graduation containers) connected with a Dimroth condenser, the tap funnel with a capacity of 300ml, the thermometer, and the magnetic stirrer stirring child. 70.3g (0.84 mols) of sodium-hydroxide solution was put into the tap funnel 48%. Dimroth was made to send and circulate through the 0-degree C coolant. It stirred heating by water bath (water temperature of 50 degrees C), and sodium-hydroxide solution was dropped in 90 minutes 48% after pressure regulation so that internal pressure might serve as 50Torr(s) with an aspirator. In the meantime, azeotropy of the generated epichlorohydrin was carried out to water, it collected in the moisture fixed quantity receiver, and was sampled for every constant rate. Reaction temperature is before and after 37 degrees C, and unusual generation of heat etc. was not observed. After the dropping end continued stirring for 60 more minutes. The degree of chemical pure of the sampled epichlorohydrin was 88% in 64.2g. Otherwise, 2 and 3-dichloro-1-propanol was detected for the glycidol 9% 2%. This crude object was refined by vacuum distillation, and (S)-(+)-epichlorohydrin 53.6g of the 99.1% of the degrees of chemical pure and 98.2% [of optical purity] e.e. was obtained. Yield was as good as 88%. In addition, specific rotation of this (S)-(+)-epichlorohydrin was $[\alpha]_D^{22} +35.8$ degree ($c=1$, methanol).

[0023] 100g of water was put into the four-lot flask with a manufacture capacity [of example 2-3(S)-(+)-epichlorohydrin] of 500ml. This four-lot flask was equipped with two pieces, the thermometer, and the magnetic stirrer stirring child for the moisture fixed quantity receiver (10ml of graduation containers) and the tap funnel with a capacity of 300ml which are connected with a Dimroth condenser. 224g (2.02 mols) of sodium-hydroxide solution was put into the tap funnel 36% with (R)-(+)-2 and 3-dichloro-1-propanol (optical-purity 99.8%e.e.) 200g (1.55 mols) obtained in the example 2 of reference, respectively. Dimroth was made to send and circulate through the 0-degree C coolant. It stirred heating by water bath (water temperature of 50 degrees C), and 36% sodium-hydroxide solution and (R)-(+)-2 and 3-dichloro-1-propanol were simultaneously dropped over 2 hours after pressure regulation at same rate so that internal pressure might serve as 28Torr(s) with an aspirator. In the meantime, azeotropy of the generated epichlorohydrin was carried out to water, it collected in the moisture fixed quantity receiver, and was sampled for every constant rate. Reaction temperature is before and after 31 degrees C, and unusual generation of heat etc. was not observed. After the dropping end continued stirring for 30 more minutes. The degree of chemical pure of the sampled epichlorohydrin was 95% in 135g. Otherwise, 2 and 3-dichloro-1-propanol was detected 4%. This crude object was refined by vacuum distillation, and (S)-(+)-epichlorohydrin 130g of the 99.6% of the degrees of chemical pure and 99.2% [of optical purity] e.e. was obtained. Yield was as good as 91%. In addition, specific rotation of this (S)-(+)-epichlorohydrin was $[\alpha]_D^{22} +36.3$ degree ($c=1$, methanol).

[0024] (R)-(+)-2 and 3-dichloro-1-propanol (optical-purity 99.5%e.e.) 10.9kg (84.5 mols) obtained in the example 2 of manufacture reference of example 2-4(S)-(+)-epichlorohydrin, and 1.5kg of water. It mixed (the mixing ratio of 2 and 3-dichloro-1-propanol a rate 87.9%), and put into the four-lot flask of the capacity 301 equipped with the stirring rod and the wing. This four-lot flask was equipped with the moisture fixed quantity receiver (500ml of graduation containers), the tap funnel with a capacity of 25l., and thermometer which are connected with a Dimroth condenser. 12.2kg (109.8 mols) of sodium-hydroxide solution was put into the tap funnel 36%. Dimroth was made to send and circulate through the 0-degree C coolant. It stirred heating by water bath (water temperature of 50 degrees C), and sodium-hydroxide solution was dropped 36% in 8 hours after pressure regulation so that internal pressure might serve as 17Torr(s) with a vacuum pump. In the meantime, azeotropy of the generated epichlorohydrin was carried out to water, it collected in the moisture fixed quantity receiver, and was sampled for every constant rate. Reaction temperature is before and after 25 degrees C, and unusual generation of heat etc. was not observed. After the dropping end continued stirring for 30 more minutes. The degree of chemical pure of the sampled epichlorohydrin was 92% in 6.62kg. Otherwise, 2 and 3-dichloro-1-propanol was detected for the glycidol 7% 1%. This crude object was refined by vacuum distillation, and (S)-(+)-epichlorohydrin 6.35kg of the 99.3% of the degrees of chemical pure and 98.9% [of optical purity] e.e. was obtained. Yield was as good as 81%. In addition, specific rotation of this (S)-(+)-epichlorohydrin was $[\alpha]_D^{22} +36.2$ degree ($c=1$, methanol).

[0025] (S)-(-)-2 and 3-dichloro-1-propanol (optical-purity 99.5%e.e.) 14.55kg (112.8 mols)

obtained in the example 1 of manufacture reference of comparison train 1(R)-(-)-epichlorohydrin was put into the four-lot flask of the capacity 30l equipped with the stirring rod and the wing. This four-lot flask was equipped with the 25l. tap funnel, the thermometer, and the magnetic stirrer stirring child. 16.3kg (146.7 mols) of sodium-hydroxide solution was put into the tap funnel 36%. It stirred taking care that inside ** does not exceed 25 degrees C in a water bath (water temperature of 20 degrees C), and sodium-hydroxide solution was dropped 36% under atmospheric pressure in 5 hours. Reaction temperature is 20-25 degrees C, and unusual generation of heat etc. was not observed. After the dropping end continued stirring for 60 more minutes. The sodium chloride which deposited was filtered and removed, filtrate was separated, and the 6.44kg organic layer was obtained. Epichlorohydrin was contained in this organic layer 73%. It was set to 5.20kg, when this organic layer was filtered by 0.6kg of magnesium sulfate and after dryness and magnesium sulfate were removed. It refined by vacuum distillation and (R)-(-)-epichlorohydrin 3.47kg of the 99.7% of the degrees of chemical pure and 98.2% [of optical purity] e.e. was obtained. Yield was very as bad as 33%. In addition, specific rotation of this (R)-(-)-epichlorohydrin was $[\alpha]_D^{25} -35.3$ degree (c= 1, methanol).

[0026] The result of an example and the example of comparison is summarized in Table 1.

[0027]

[Table 1]

実施例	圧力 (Torr)	温度 (℃)	アルカリ	光学純度 (%e.e.)		収率 (%)
				原料	製品	
1 - 1	40	40	NaOH	>99.9	99.6	77
1 - 2	20	27	NaOH	>99.9	99.5	83
1 - 3	25	29	KOH	>99.9	99.4	83
1 - 4	30	35	NaOH	99.3	98.7	77
2 - 1	100	54	KOH	99.1	97.4	80
2 - 2	50	37	NaOH	99.1	98.2	88
2 - 3	28	31	NaOH	99.8	99.2	91
2 - 4	17	25	NaOH	99.5	98.9	81
比較例	760	25	NaOH	99.5	98.2	33

[0028]

[Effect of the Invention] Since optical-activity epichlorohydrin is taken out out of a system according to this invention at the same time it generates it as shown in the above example and the example of comparison, the side reaction by racemization by the chloride ion or alkali does not occur, but, of course, the process according to ** of the salt to generate becomes unnecessary [a dryness process], and the optical-activity epichlorohydrin of a high grade can be manufactured only by refining by distillation. That is, it is high yield about optical-activity epichlorohydrin, and since it becomes possible to manufacture on a big scale, without spoiling optical purity, manufacture of many optical-activity drugs can be supplied in large quantities.

[Translation done.]